

論文審査の結果の要旨および担当者	
学位申請者	李 敏
論文担当者	主 査 富田 尚裕
	副 査 廣田 誠一
	副 査 八木 秀司
学位論文名	Glutamine Blocks Interleukin-13-Induced Intestinal Epithelial
	Barrier Dysfunction.
	(グルタミンは IL-13 による腸粘膜バリア機能障害を改善する)
論文審査の結果の要旨 【目的】腸管粘膜のバリア機能障害は、炎症性腸疾患や過敏性腸症候群を含む種々の炎症性疾患で指摘されている。過敏性腸症候群の症状を持った炎症性腸疾患患者では血中インターロイキン-13(IL-13)レベルが高く、グルタミンの補充は、腸管運動の抑制、便形状の改善、腸管透過性の改善に関与するとされている。申請者らは、IL-13 が腸管上皮に及ぼす影響とグルタミンの効果を腸粘膜上皮を用いて検討した。【方法】Caco-2 細胞をトランスウェル上に培養し、IL-13 による上皮粘膜抵抗 (TEER) の変化を測定し、粘膜上皮透過性の変化を FITC ラベルしたデキストランを用いて測定した。IL-13 によるバリア機能変化に対するグルタミン、LY294002 (PI3K 阻害薬) および SAHA (STAT6 阻害薬) の効果を検討した。またタイトジャンクション蛋白 (claudin-1, claudin-2) の変化をウェスタンブロッティングと蛍光免疫染色で検討し、それらの局在を検討するために、NP-40 可溶性、非可溶性画分での発現を検討した。【成績】IL-13 は有意に TEER を低下させ、FITC 透過性を上昇させ、また claudin-1 の発現を低下させ、claudin-2 の発現を増加させた。NP-40 可溶性画分の検討では、IL-13 により claudin-1 の可溶性、非可溶性画分は共に有意に減少し、claudin-2 の可溶、非可溶画分共に有意に増加した。グルタミンは、IL-13 による TEER の低下と FITC 透過性の上昇を有意に改善した。さらに LY294002 はこの IL-13 による TEER の低下と FITC 透過性の上昇を有意に改善したが、SAHA は改善しなかった。グルタミンと LY294002 は PI3K/Akt の活性化を抑制した。【結論】IL-13 は claudin-1 の低下と claudin-2 の増加を介してバリア機能を低下させた。グルタミンは IL-13 による PI3K のリン酸化を阻害し、claudin-1 の発現を回復させることでバリア機能低下を改善した。 本研究は、グルタミンによる腸粘膜バリア機能障害改善機構の理解について大きな示唆を与えるもので、今後の臨床応用における有用性も大きく、学位論文に十分値するものと評価された。	